

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

FETOSCOPIA – VISÃO DE UM «MUNDO SECRETO»

Marta Álvares Ribeiro de Sousa Coutinho da Silveira Montenegro

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Sob orientação de Dr^a Graça Maria Gouveia de Carvalho Buchner

Resumo

A fetoscopia ou cirurgia endoscópica fetal é uma técnica minimamente invasiva realizada *in utero* para correção de algumas malformações fetais, impedir a progressão de doenças ou para tratamento de situações que põem em risco o feto. Esta técnica cirúrgica recorre a pequenos endoscópios colocados percutaneamente através da parede abdominal materna dentro da cavidade amniótica, permitindo a visualização direta do feto e estruturas adjacentes, sendo auxiliada por ecografia continuamente. Serve corrigir alterações que decorrem tanto no feto, como também na placenta, cordão ou membranas.

Atualmente, a única patologia em que a fetoscopia está comprovadamente indicada é o Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), complicação das gestações gemelares monocoriônicas, recorrendo à coagulação fetoscópica a laser.

Contudo, existem outras patologias em que a cirurgia *in utero* está a adquirir protagonismo. Nestas pode-se incluir outras complicações de gestações gemelares monocoriônicas, nomeadamente a Sequência Anemia-Policitemia Gemelar (TAPS) e a Perfusão Arterial Reversa Gemelar (TRAP). Por outro lado, nos casos graves de Hérnia Diafragmática Congénita (HDC) a oclusão traqueal fetoscópica percutânea (FETO) está a tornar-se uma técnica de sucesso e na obstrução do trato urinário inferior (LUTO) a cistoscopia fetal percutânea tem vindo a ser realizada, apesar de serem necessários estudos para comprovar o seu benefício sobre o shunt vesico-amniótico. No que respeita o Mielomeningocelo (MMC), a terapêutica de primeira linha mantém-se a cirurgia fetal aberta, apesar de estudos preliminares indicarem que técnicas fetoscópicas inovadores poderem vir a substituir este paradigma. O Síndrome das Bandas Amnióticas soma um número reduzido de procedimentos fetoscópicos realizados, estes com resultados positivos.

Outras patologias como o teratoma sacrococcígeo, o corioangioma, lesões ocupantes de espaço torácicas e malformações cardíacas estão ainda sob investigação, apesar destas técnicas minimamente invasivas sugerirem um futuro promissor.

A rutura prematura pré-termo de membranas (RPPM) e consequente parto prematuro é a complicação transversalmente mais frequente em todas as técnicas fetoscópicas, sendo futuramente um parâmetro a aperfeiçoar.

Palavras-chave

Fetoscopia; cirurgia fetoscópica; cirurgia fetal; intervenção *in utero*; tratamento fetal

Abstract

Fetoscopy or fetal endoscopic surgery is a minimally invasive technique performed *in utero* for correction of a few fetal anomalies, prevent disease progression or for treatment of situations which endanger the fetus.

This surgery technique requires the use of small endoscopes placed percutaneously through the maternal abdominal wall in the amniotic cavity, permitting, through continuous ultrasound, direct view of the fetus and adjacent structures. It enables correction of anomalies arising both in the fetus, but also in the placenta, cord or membranes.

Currently, the only condition in which fetoscopy is indicated is the Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (STFF), known as a complication of monochorionic twin pregnancies, where fetoscopic laser coagulation is used.

However, there are other conditions in which *in utero* surgery is expanding. These include other monochorionic twin pregnancy complications, namely the Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS) and Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP). On the other hand, in severe cases of Congenital Diaphragmatic Hernia (HDC) the Fetoscopic Traqueal Occlusion (FETO) is becoming a successful technique, as well as in the Low Urinary Tract Obstruction (LUTO) where percutaneous fetal cystoscopy has been accomplished, although more evidence is needed to prove benefits over vesicoamniotic shunting.

Regarding myelomeningocele (MMC), the first-line therapy remains open fetal surgery, despite preliminary investigations indicating possibility of replacement in favour of innovative fetoscopic procedures. A small number of fetoscopic interventions have been done in cases of Amniotic Band Syndrome, with positive outcomes.

Other conditions such as sacrococcygeal teratoma, chorioangioma, thoracic space occupying lesions and cardiac malformations are under investigation, suggesting a promising future.

Premature pre-term rupture of membranes (RPPM) and consequent, premature delivery is the main complication in all fetoscopic procedures mentioned before, issue to be improved in the future.

Key-Words

Fetoscopy; fetoscopic surgery; fetal surgery; *in utero* intervention; fetal treatment

Índice

Introdução.....	5
Objetivos.....	6
A Fetoscopia.....	6
I. Contexto histórico	6
II. A técnica fetoscópica	8
III. A fetoscopia no presente	11
i. Complicações de gestações gemelares monocoriônicas	11
a. Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF).....	12
b. Sequência Anemia-Policitemia em gêmeos (TAPS)	16
c. Perfusão Arterial Reversa Gemelar ou gemelaridade acárdica (TRAP -Twin Reversed Arterial Perfusion)	18
ii. Hérnia Diafragmática Congênita (HDC)	21
iii. Obstrução trato urinário inferior (LUTO – Low Urinary Tract Obstruction)	23
iv. Mielomeningocelo (MMC)	26
v. Síndrome da banda amniótica (SBA).....	28
vi. Teratoma Sacrococcígeo	30
vii. Outras patologias	31
Conclusões.....	32
Referências Bibliográficas	33

Introdução

Nas últimas décadas, a evolução da ultrassonografia e a globalização de programas de rastreio ecográfico têm permitido fazer o diagnóstico precoce de anomalias congénitas.[1-6] Neste sentido, as intervenções cirúrgicas de correção destas malformações têm vindo a tornar-se menos invasivas. Estes tratamentos cirúrgicos fetais, introduzidos na década de 1980, inicialmente eram realizados através de cirurgias abertas com laparotomia materna e histerotomia para exposição fetal, sendo gradualmente substituídos por cirurgia endoscópica fetal. [1, 2, 5, 7] Estes avanços permitiram uma redução significativa das complicações adjacentes, nomeadamente parto prematuro e rutura prematura de membranas, duas das complicações mais frequentes, também minimizando o trauma ao feto, útero e à mãe. [1, 3, 4, 8]

A fetoscopia, ou cirurgia endoscópica fetal,[7] é uma técnica minimamente invasiva, realizada *in utero* para corrigir algumas malformações fetais, travar a progressão de doenças ou para tratamento de situações que põem em risco o feto.[2, 9, 10] É realizada colocando pequenos endoscópios percutâneos através da parede abdominal materna, sempre guiado por ecografia. [3]

Muitas patologias fetais são passíveis de intervenção cirúrgica, a maioria das quais realizada pós-parto. No entanto, em determinadas situações, a terapêutica não pode ser adiada e a cirurgia pré-natal deve ser preconizada para salvar o feto ou prevenir danos orgânicos irreversíveis.[2] Assim, é imperativo que se identifique esses casos, conseguido através de avaliações ecográficas seriadas e com auxílio de alguns critérios (**Tabela I**)[2, 11].[5]

Tabela I - Pré-requisitos para considerar cirurgia fetal
1. Diagnóstico pré-natal definitivo e possível estadiamento, com exclusão de eventuais anomalias estruturais e genéticas associadas
2. Curso natural da patologia documentado e prognóstico bem estabelecido
3. Sem terapêutica pós-natal efetiva documentada
4. Terapêutica comprovada, pelo menos em modelos animais, com reversão dos efeitos deletérios da doença
5. Intervenções realizadas em centros de terapêutica fetal multidisciplinares com protocolos rigorosos e aprovação pela Comissão Ética local e consentimento informado da mãe ou pais
Adaptado de Harrison et al 1982 [2, 5, 11]

Na prática clínica, as indicações para fetoscopia tem vindo a expandir-se.[3] Várias patologias já foram alvo de cirurgia endoscópica fetal, podendo dividi-las de acordo com o local de intervenção, nomeadamente, na placenta, cordão ou membranas, ou então, intervenções realizadas ao feto.[5] Relativamente à primeira, incluem-se anomalias de gestações gemelares monocoriônicas, especificamente, o síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) [7, 9], Sequência Anemia-Policitemia e acardia fetal/perfusão arterial reversa gemelar (sequência TRAP - twin reversed arterial perfusion), e

também, bandas amnióticas[7, 8] e corioangioma placentar.[2, 5] No que diz respeito às intervenções fetais, realça-se a hérnia diafragmática congênita (HDC), obstrução do trato urinário inferior, mielomeningocele,[7, 9] teratoma sacrococcígeo, lesões ocupantes de espaço torácicas e malformações cardíacas.[2, 5, 8] Contudo, apesar de já se ter realizado fetoscopia nestas patologias, os critérios e indicações para este tipo de intervenção está longe de estar definido para todas elas, com exceção do STFF em que a intervenção endoscópica cirúrgica é a terapêutica de primeira linha.[1, 3, 9, 12] A HDC é uma das malformações congênitas que é mais intervencionada com fetoscopia com bom *outcome*, segundo os especialistas.[2]

É de salientar que a fetoscopia é uma técnica extremamente dependente da experiência do utilizador, a qual requer muito prática, exigindo, portanto, centros especializados equipados com a toda os instrumentos médicos e de profissionais peritos.[2, 5, 11]

Objetivos

Considerando o avanço da ciência na especialidade de Obstetrícia e mais precisamente na área da fetoscopia, esta revisão bibliográfica tem como objetivos: reconhecer as indicações da cirurgia *in utero*, comparando-as com outras abordagens; definir os benefícios/riscos da fetoscopia relativamente à cirurgia aberta ou a não correção; identificar a idade gestacional mais conveniente para estas intervenções nas diferentes patologias; reconhecer as complicações mais frequentes; e perceber os progressos futuros possíveis nesta área.

A Fetoscopia

I. Contexto histórico

Em 1963, A. W. Liley[10] deu início a um novo paradigma da intervenção cirúrgica fetal ao ser autor de uma transfusão intrauterina na eritroblastose fetal através de uma abordagem intraperitoneal,[6] por considerar a técnica mais simples para tratamento da patologia hemolítica.[5, 13] Este procedimento foi iniciado através de uma injeção de contraste radiopaco cegamente inserida no abdómen materno[11] para a cavidade amniótica, aguardando a deglutição do feto para observação da sua localização por radiografia. Obtendo uma estimativa do local fetal, colocaram uma agulha 16-gauge através da presumida cavidade abdominal do feto para fazer a transfusão intraperitoneal.[5, 13] Com este caso de sucesso, Liley é considerado o pioneiro das

intervenções fetais *in utero*, promovendo ainda o reconhecimento médico do feto como um paciente independente da mãe.[4]

Na década de 1970, deu-se a expansão dos métodos ecográficos na prática clínica obstétrica, o que, aliado às técnicas cirúrgicas fetais previamente realizadas, promoveu o reconhecimento mais precoce de malformações fetais e a possibilidade da correção cirúrgica.[5, 6]

Por conseguinte, em 1982 foi realizada a primeira cirurgia fetal aberta por Harrison nos EUA,[12] de uma uropatia obstrutiva através da vesicostomia.[2] Este médico conseguiu, então, implementar a cirurgia fetal por via aberta.[6] Durante os anos que prosseguiram, realizaram-se inúmeras cirurgias abertas. Porém, verificou-se que esta técnica não era desprovida de complicações, as quais se destacaram, a irritabilidade uterina e o parto prematuro.[14] Estas eram limitativas para a cirurgia fetal humana,[14] ainda que a mortalidade e fertilidade maternas não fossem afetadas.[15]

Consequentemente, ocorreram avanços na anestesia materno-fetal e tocolise e desenvolveram-se intervenções cada vez menos invasivas, conduzindo ao aperfeiçoamento das cirurgias fetais.[6] Foi na sequência da intervenção urológica e nos seguintes trabalhos de Harrison que se formaram os critérios para realização de cirurgia fetal, seguidamente adaptados pela Sociedade Internacional de Cirurgia e Medicina Fetal (IFMSS) (**Tabela I**).

No início dos anos 90, surgiu a laparoscopia que suscitou mais interesse pelas intervenções fetais. Com a expansão deste mercado, os endoscópios tornaram-se cada vez menores e a fetoscopia mais apetecível, por provável menor trauma para o feto, útero e mãe.[8] Este tipo de técnica demonstrou diminuição do risco de desidratação e hipotermia relativamente à cirurgia aberta e ainda provou ser menos prejudicial para o útero e para o pós-operatório materno.[8]

A aplicação dos aparelhos endoscópicos e restantes instrumentos necessários em modelos animais e, subsequentemente, em humanos contribuíram imensamente para a melhoria da técnica fetoscópica.[2]

Na Europa, esta expansão partiu em grande parte do esforço de investidores privados, centros académicos e de investigação.[2] Por outro lado, através da formação do projeto de investigação “Eurofoetus” promovida pela Comissão Europeia foi possível estabelecer um acordo entre os especialistas europeus de medicina fetal e um produtor alemão de material endoscópico, Karl Storz.[2, 5, 11, 12, 16] Neste seguimento, uma nova linha de instrumentos e endoscópios foi desenhada para suprir as necessidades[2, 12] das intervenções fetais – fetoscopia - ou na placenta, cordão ou membranas – endoscopia obstétrica.[11] O projeto Eurofoetus foi substituído pelo Euro Twin2Twin

com objetivo de identificar e tratar as complicações de gestações monocoriônicas (anomalia mais comum com indicação cirúrgica *in utero*) tendo contribuído para um ensaio clínico randomizado para comparar a amniorredução seriada e coagulação a laser no STFF.[2, 12, 17] Este estudo terá contribuído para uma ampla aceitação da fetoscopia, maioritariamente para procedimentos obstétricos,[2] por ter evidenciado que a coagulação endoscópica a laser das anastomoses nesta patologia era mais eficaz.[17]

Pelo facto dos procedimentos minimamente invasivos terem crescido grandemente na Europa, a cirurgia fetal aberta foi preterida devido às complicações associadas.[12] Atualmente, este tipo de intervenção mantém-se rara na Europa[2, 12] e é apenas utilizada para o procedimento EXIT - Ex utero intrapartum treatment- realizado no momento do parto, inicialmente preconizado para a reversão da oclusão traqueal em fetos com hérnia diafragmática congénita intervencionados *in utero*, sendo hoje utilizado para outras situações em que a ventilação fetal não está assegurada após o nascimento.[18, 19] Já nos EUA, a cirurgia fetal aberta foi largamente desenvolvida em várias malformações congénitas, as mais frequentes, a Malformação Adenomatóide Cística Congénita (MACC) e Mielomeningocelo (MMC).[2]

Com o avanço tecnológico e o crescente interesse da comunidade científica, foram surgindo novas indicações para a cirurgia fetal, tais como intervenções para correção de malformações cardíacas, e integração de algumas patologias não-letais, como o MMC, para minimização das suas complicações.[2]

II. A técnica fetoscópica

A cirurgia fetal endoscópica (Fetendo) ganhou destaque nos anos 90 e desde então tem vindo sempre a progredir. É uma intervenção minimamente invasiva realizada no feto, placenta, membranas ou cordão, *in utero* sem recorrer a histerectomia, [4, 20] conseguido através da visualização de duas imagens simultâneas: fetoscópica e ecográfica.[2, 4]

A Fetendo é realizada maioritariamente de forma percutânea. Previamente à intervenção, é necessário decidir o tipo de abordagem anestésica a realizar. Para isto, devem ser apreciadas as condições maternas presentes e o quadro clínico fetal, escolhendo o que melhor preserve o seu normal desenvolvimento.[21] Para tal, tanto a anestesia materna como fetal são componentes fundamentais, recorrendo, geralmente, à anestesia regional[4], especificamente a epidural[20] ou combinação epidural-raquidiana (bloqueio combinado)[22].[21] De modo a promover analgesia e sedação do feto, pode recorrer-se à infusão materna de remifentanil, promovendo imobilização fetal

com bons resultados documentados no tratamento a laser no STFF.[21, 23] Quando se tratam de procedimentos mais invasivos e dolorosos para o feto, como correções de malformações cardíacas, pode ser feita uma analgesia fetal direta associado a relaxamento muscular através de a administração intramuscular fetal ou dos vasos umbilicais.[21, 24] É importante frisar a importância da analgesia pós-cirúrgica, promovida na maioria das vezes pela epidural, para prevenção de contrações uterinas e, conseqüentemente, do trabalho de parto prematuro.[21, 22]

Previamente à intervenção, a ecografia permite a visualização de determinados parâmetros fundamentais, como a localização placentária e posição fetal/ais.[25] Inicialmente, são colocados trocares e cânulas (um ou mais de acordo com a técnica cirúrgica) com ponta piramidal com diâmetro 2,5-4,7mm e de 16-17cm de comprimento, de modo a perfurar a parede abdominal materna e conseqüentemente, a parede uterina, evitando a perfuração placentária,[3] sempre sob visualização ecográfica.[4, 16, 25] Uma vez dentro da cavidade amniótica, inserem-se os fetoscópios (endoscópios para fetos >12 semanas) com diâmetros entre 1-3,8mm[16], é realizada a intervenção e, por fim, removidos os instrumentos cirúrgicos com suturação das incisões.[4, 25] De modo a promover uma visualização adequada dentro da cavidade amniótica, alguma distensão pode ser exigida para acrescentar algum espaço de trabalho, recorrendo à amnioinfusão (sistema de instilação de solução salina aquecida), ou noutros casos, insuflação com CO₂. [16] Por meio desta técnica endoscópica são visualizadas, muito próxima e nitidamente, todas as estruturas do feto (**Fig.I-III**)[3].

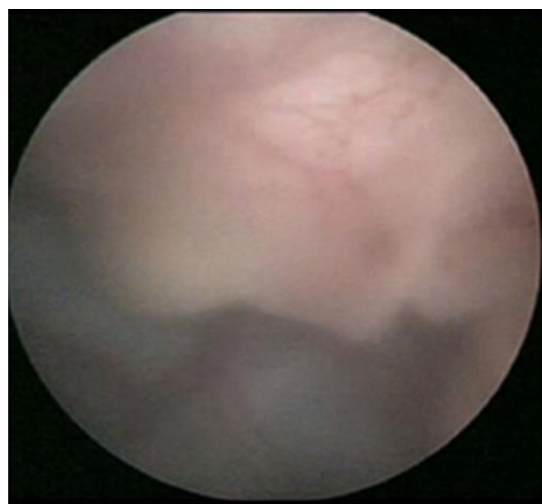


Fig.I – Imagem fetoscópica do nariz fetal. Deka *et al* 2012



Fig.II – Imagem fetoscópica dos pés fetais. Deka *et al* 2012

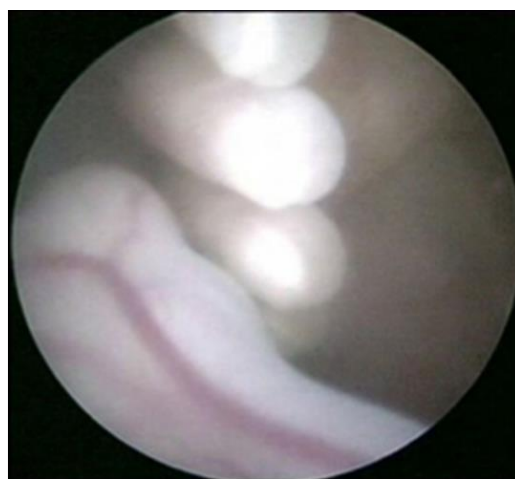


Fig.III – Imagem fetoscópica dos dedos e tornozelo fetais. Deka *et al* 2012.

Um dos grandes desafios na fetoscopia são as gestantes com placenta anterior, uma vez que torna-se complexa a introdução do fetoscópio através do abdômen materno, a visualização dos vasos placentares e a manipulação *in utero*. [3]

Este tipo de intervenção menos invasiva acarreta grandes benefícios, por reduzir as morbidades maternas [1, 3, 15] como a hemorragia e o parto prematuro, associados às grandes incisões abdominais, [4] tendo-se verificado que a morbidade materna pós-cirúrgica precoce está diretamente relacionada com a invasão da técnica. [15] Apesar disto, hoje ainda se mantem algum risco para a rutura prematura de membranas com consequente parto pré-termo. [1, 3, 8, 9] Outro dos inconvenientes da fetoscopia é a curva de aprendizagem complexa e morosa dos profissionais, necessária para adquirirem as competências para a boa prática cirúrgica, incluindo também todos os recursos materiais específicos e humanos obrigatórios para poder executar tal intervenção. É notória a exigência requerida por esta técnica cirúrgica, impondo grande competência, persistência e uma imensa prática no uso do ecógrafo para a visualização e orientação correta das diferentes estruturas fetais em simultâneo com o fetoscópio localizado *in utero*. [3] Só após o domínio das técnicas em modelos animais é que os profissionais passam a executar a abordagem cirúrgica em humanos. [4, 20]

O *timing* cirúrgico é crucial para o prognóstico materno-fetal, uma vez que a fragilidade tecidual fetal juntamente com o diagnóstico precoce por meios ecográficos podem ser fatores limitantes destas abordagens antes das 18 semanas de gestação, assim como a manipulação fetal após as 30 semanas estar relacionada com mais complicações. Neste caso, torna-se mais seguro fazer as correções cirúrgicas necessárias após o nascimento. [20]

Após cirurgia fetal, o tipo de parto varia de acordo com o tipo de intervenção que foi elaborada. No que concerne aos casos submetidos a cirurgia fetal aberta, grande parte tem indicação para cesariana, por acarretarem um maior risco de ruptura uterina. Contudo, este paradigma tem-se alterado, já tendo sido documentados vários casos de partos vaginais após histerotomias.[8]

Segundo um estudo retrospectivo, o tempo de internamento médio após fetoscopia é aproximadamente 1 semana, representando 2/3 do tempo de hospitalização pós-cirurgia aberta. Isto significa que, tal como as morbilidades maternas, o tempo de internamento tende a estar diretamente relacionado com o grau de invasão cirúrgico, indicando maiores benefícios em técnicas endoscópicas menos lesivas.[8, 15]

III. A fetoscopia no presente

Presentemente, a cirurgia fetal é uma terapêutica de elite que serve corrigir várias malformações, muitas delas fatais caso não houvesse intervenção.

Entre elas destacam-se as complicações de gestações gemelares monocoriônicas, nomeadamente o Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), representando a indicação mais comum para fetoscopia;[1, 2, 5, 8, 9, 16, 20] Sequência Anemia-Policitemia em gémeos (TAPS);[26] e, Transfusão Arterial Reversa (TRAP) [20] ou gémeo acárdico.[1, 2, 5, 8]

A hérnia diafragmática congénita (HDC)[20], a obstrução do trato urinário inferior (LUTO) [3, 20] e o síndrome de bandas amnióticas[20] são patologias que também podem ter indicação fetoscópica.

Apesar do mielomeningocele (MMC) ser uma malformação congénita possivelmente não-letal, acarreta grande morbilidade que pode ser minimizada com terapêutica cirúrgica. A cirurgia aberta é o tratamento eletivo.[11] Contudo, têm surgido abordagens fetoscópicas promissoras, cujos estudos ainda decorrem.[1, 7, 8]

Foram realizadas intervenções fetoscópicas para correção de outras patologias, mais especificamente, corioangioma, derrame pleural fetal, lesões pulmonares ecogénicas, teratoma sacrococcígeo e malformações cardíacas [2, 8].

i. Complicações de gestações gemelares monocoriônicas

Os gémeos monocoriônicos são monozigóticos[26] e responsáveis por aproximadamente 20% das gestações gemelares e 70% dos gémeos verdadeiros.[12]

Comparativamente às gestações dicoriônicas, as gestações monocoriônicas estão associadas a maiores complicações com alta taxa de perda fetal e maiores riscos

de parto pré-termo e morbi-mortalidade perinatal.[2, 12, 26] A mortalidade perinatal nestas gestações é 11,6% relativamente aos 5% das dicoriónicas.[5, 27] Além disso, as consequências para os fetos sobreviventes podem ser graves com risco acrescido de patologias neurológicas,[27] especificamente paralisia cerebral.[2] Todas estas complicações resultam do facto dos fetos partilharem uma única placenta com anastomoses vasculares que interligam as duas circulações, [2, 5, 26] conduzindo a desregulação hemodinâmica.[27]

À vista disso, as gestações monocoriónicas têm um risco acrescido de desenvolver complicações únicas como o Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), Sequência Anemia-Policitemia em gémeos (TAPS), Transfusão Arterial Reversa Gemelar ou gémeo acárdico (sequência TRAP) e ainda, morte fetal ou dano neurológico do feto sobrevivente.[26]

a. Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF)

As gravidezes monocoriónicas têm 8-10% de risco de desenvolver o STFF,[26, 28-30] representando a causa mais importante de morte fetal nestas gestações.[26, 31]

Considera-se que a etiologia major desta patologia está relacionada com uma rede transfusional de fluxo sanguíneo de um feto (gémeo dador) para o outro (gémeo recetor) através de anastomoses vasculares de origem placentária.[29] Isto resulta num feto dador hipovolémico e oligúrico que desenvolve oligohidrâmnios e com crescimento fetal variável, enquanto que o gémeo recetor manifesta poliúria, polihidrâmnios e hidropsia em resposta à hipervolemia.[2, 26, 29]

O STFF é diagnosticado ecograficamente através da discordância do líquido amniótico entre os dois sacos, baseado em critérios bem estabelecidos com a estratificação em cinco estadios, segundo Quintero (**Tabela II**).[2, 5, 30, 32, 33]

Tabela II – Classificação de Quintero para Síndrome de Transfusão Feto-Fetal
Estadio I – Líquido amniótico discordante nos 2 sacos de fetos estruturalmente normais (oligohidrâmnios definido por comprimento vertical máximo (CVM) ≤ 2 cm; polihidrâmnios definida por CVM ≥ 8 cm); bexiga do gémeo dador visível
Estadio II - Bexiga do gémeo dador não visível
Estadio III – Anomalias no doppler da artéria umbilical ou ducto venoso em qualquer feto
Estadio IV – Hidropsia fetal em qualquer feto
Estadio V – Morte fetal intrauterina de qualquer feto
Adaptado de Quintero et al 1999 [5, 30, 32, 33]

Uma vez que a morte perinatal associada ao STFF não-tratado é superior a 80%, a terapêutica em maior parte dos casos é mandatória.[2] Independentemente de alguns autores considerarem que o tratamento apenas está indicado a partir do estadio II, por

antes ter tendência a manter-se estável ou até resolver espontaneamente,[5] um ensaio clínico randomizado concluiu que o estadiamento da doença não devia influenciar a escolha do tratamento.[12, 17]

As duas terapêuticas existentes para esta condição são a amniorredução seriada e a coagulação a laser fetoscópica percutânea seletiva das anastomoses vasculares, a última a de eleição.[2, 12, 28, 29]

A amniorredução consiste na remoção de grandes quantidades de líquido amniótico de forma a prevenir parto pré-termo secundário a polihidrâmnios e ainda, reduzir a pressão na placa coriônica para melhorar a circulação fetal, estando disponível amplamente.[17, 29, 30] Pode ser realizada a partir das 14 semanas de gestação, como terapêutica única ou seriada, sempre que haja polihidrâmnios, com possibilidade de o realizar depois das 26 semanas, principalmente em casos de síndrome dificuldade respiratória materna ou contrações pré-termo por polihidrâmnios.[30, 34] Contudo, a maioria dos casos exige amniorredução seriada o que está associado a mais complicações como, rutura prematura pré-termo de membranas (RPPM), parto pré-termo, infeção e morte fetal.[30]

Por outro lado, a terapêutica a laser promove a oclusão das anastomoses dos vasos com fim a interromper a interligação circulatória entre os fetos e conseguir duas circulações independentes para cada feto, nomeada de “dicorionização”. [29, 30] O procedimento envolve a introdução de uma cânula de 2,3mm entre 16-19 semanas ou 3mm em fetos com >20 semanas, permitindo a inserção de um fetoscópio de 1,2 ou 2mm respetivamente, com um dispositivo ótico reto ou com 30º de inclinação (de acordo com o tipo de placenta, posterior ou anterior, respetivamente) (**Fig. IV**)[35], e uma fibra

de laser de 400-600µm com 40W de potência máxima.[2] Toda a abordagem é auxiliada pela imagem ecográfica que permite mapear a arquitetura vascular da placenta.[30, 36]

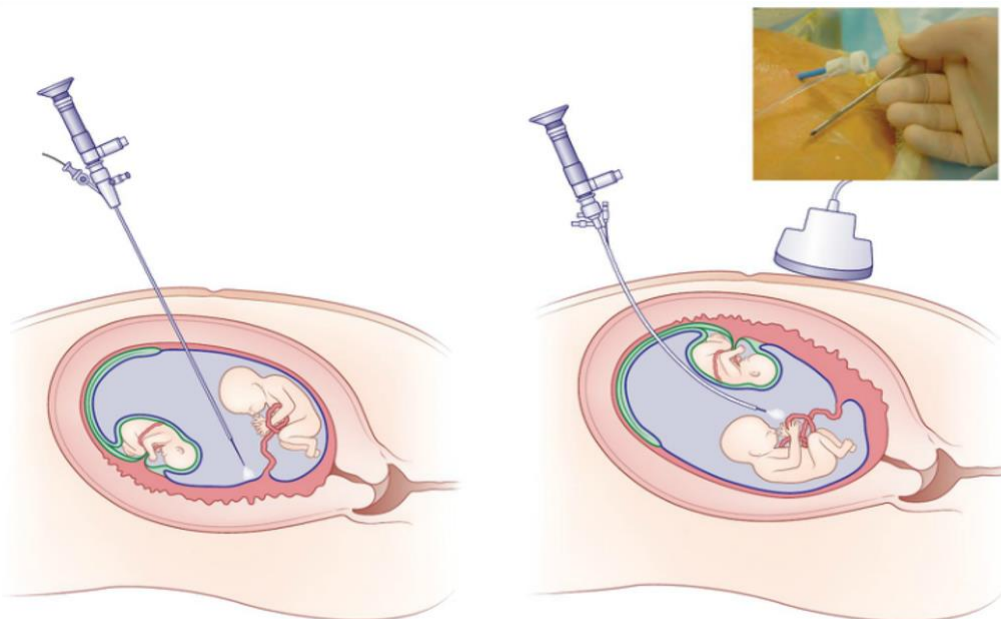


Fig. IV – Desenho esquemático da coagulação fetoscópica a laser. Com uma placenta posterior, alguns usam a inserção direta da ótica através da bainha sem uma cânula (*esquerda*). No caso de uma placenta anterior (*direita*), uma bainha curva e cânula flexível são usados (detalhe); isso permite a alteração dos instrumentos, para um aumento mínimo no diâmetro. Creasy *et al* 2016

No início do procedimento é localizada a membrana interamniótica e traçadas as anastomoses vasculares na superfície placentária para serem coaguladas (**Fig. V**)[1]. A repetição deste mapeamento é importante para confirmar a oclusão de todas as anastomoses.[36]

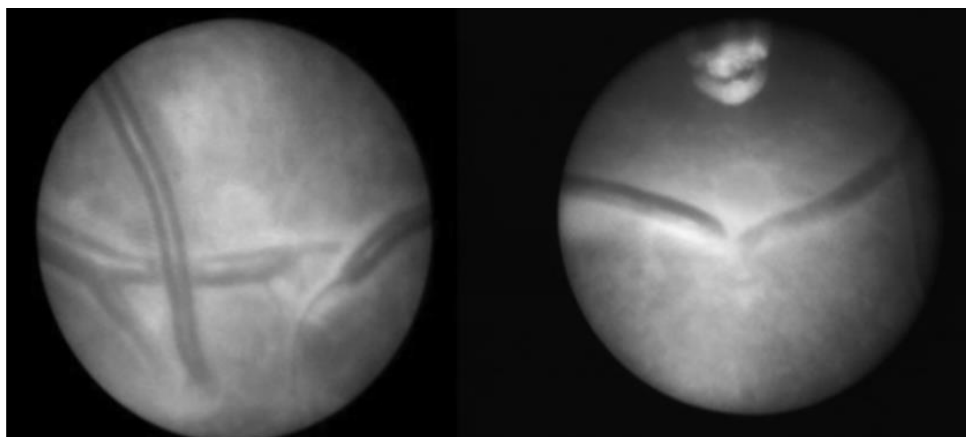


Fig. V - Visualização fetoscópica dos vasos comunicantes na superfície placentária e fotocoagulação a laser no tratamento STFF. Peiró *et al* 2009

Relativamente às técnicas de obliteração efetiva das anastomoses, existem duas mais conhecidas que permitem a interrupção de comunicações superficiais e profundas ao nível da superfície da placenta: o método seletivo e sequencial, descrito por Quintero[37] e a técnica de Solomon.[36] Segundo o método seletivo, inicialmente faz-

se a ablação das anastomoses maiores do feto-dador ao recetor, e de seguida procede-se ao encerramento das anastomoses Veia-Artéria (V-A) que correspondem aos vasos que se dirigem do feto-recetor ao dador,[28] abordagem com algum risco de perpetuar as ligações vasculares.[30, 37] Por outro lado, a técnica de Solomon baseia-se no desenho de uma linha equatorial de coagulação a laser de uma margem da placenta à outra, (**Fig. VI**)[2] reduzindo a probabilidade de anastomose residual,[37, 38] e consequentemente, o risco de Sequência Anemia-Policitemia em Gémeos (TAPS) e STFF recorrente.[28].

A terapêutica fetoscópica a laser está preconizada para grávidas das 16 [17] às 26 semanas de gestação.[30, 36]

A coagulação a laser é preferida relativamente à amniorredução por estar associada a menores complicações neurológicas fetais e maiores taxas de sobrevivência,[17, 29] esta variando entre 65-85% relativamente à presença de pelo menos um feto, enquanto que a sobrevivência para os dois fetos é menor, variando entre 35-50%[5, 39]. A coagulação fetoscópica a laser é o tratamento obstétrico fetoscópico mais realizado com excelentes resultados documentados pelo mundo.[2] Contudo, esta intervenção não pode ser aplicada universalmente pois exige centros altamente especializados para a sua realização.[5, 17, 29] Embora o risco de morbilidade materna seja mínimo, a complicação obstétrica major da intervenção fetoscópica é a RPPM (< 32 semanas),[28] podendo complicar em 20-30% dos casos,[5, 9] e ainda a morte fetal tardia com parto antes das 24 semanas, ocorrendo em 7% das gestantes.[9, 40] Por outro lado, as complicações fetais incluem o TAPS em 3-16% dos casos, morte fetal *in utero*, 24% para o feto-dador e 17% feto-recetor, lesões isquémicas cerebrais e recidiva de STFF de 1-7%.[9, 30]

Contrapondo a média das idades gestacionais no parto de ambas as intervenções cirúrgicas, a abordagem fetoscópica tem vantagem por conseguir um parto mais tardio entre as 33-34 semanas[28, 30] comparativamente às 29,0 semanas na amniorredução.[30]

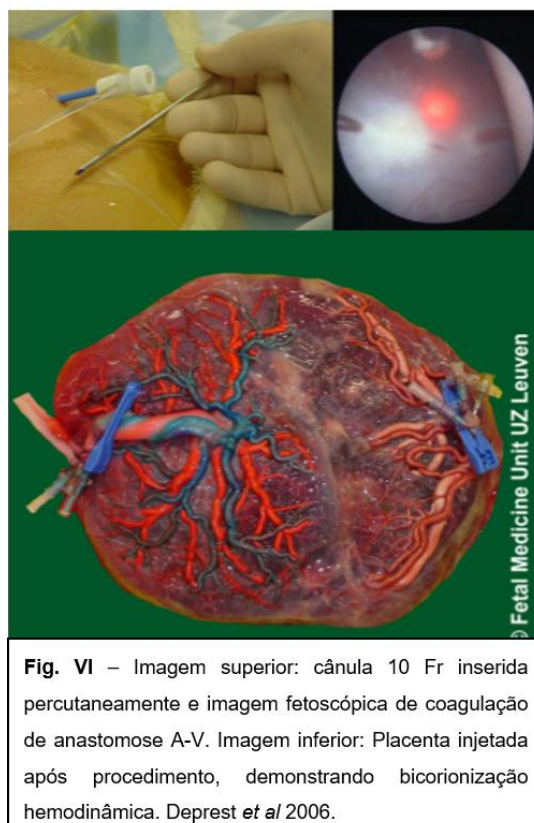


Fig. VI – Imagem superior: cânula 10 Fr inserida percutaneamente e imagem fetoscópica de coagulação de anastomose A-V. Imagem inferior: Placenta injetada após procedimento, demonstrando bicoronização hemodinâmica. Deprest *et al* 2006.

Em suma, a coagulação a laser fetoscópica impôs-se como o tratamento *gold-standard* antes das 26 semanas de gestação, de forma a modificar o prognóstico pré-natal, mas também o risco de complicações neurológicas a longo-prazo.[9, 17]

b. Sequência Anemia-Policitemia em gémeos (TAPS)

Similarmente ao que ocorre no STFF, a TAPS ocorre em gémeos monocoriônicos por partilharem a mesma placenta e daí resultarem anastomoses que promovem a circulação sanguínea entre fetos. Ambas as patologias são formas crônicas de transfusão feto-fetal.[41] Contudo, a TAPS caracteriza-se por grandes discrepâncias de hemoglobina (Hb) entre gémeos[26] e ausência de discordâncias do líquido amniótico.[41] É uma entidade recentemente descrita (em 2007) e considerado, por alguns autores, uma variante do STFF.[42] Pode surgir de forma espontânea, em 3-5% das gestações monocoriônicas,[41, 43, 44] ou após tratamento de laser para STFF,[26, 42] em 2-13% dos casos de STFF.[41, 44-46]

As placentas TAPS, em ambas as formas etiológicas, apresentam-se com um número reduzido de minúsculas anastomoses arteriovenosas (A-V) unidirecionais apenas,(**Fig. VII**)[42] que permitem uma lenta transfusão sanguínea do feto-dador para o recetor,[26, 44] a uma velocidade de 5-15ml/24h,[47, 48] resultando em valores de Hb altamente discordantes.[41]

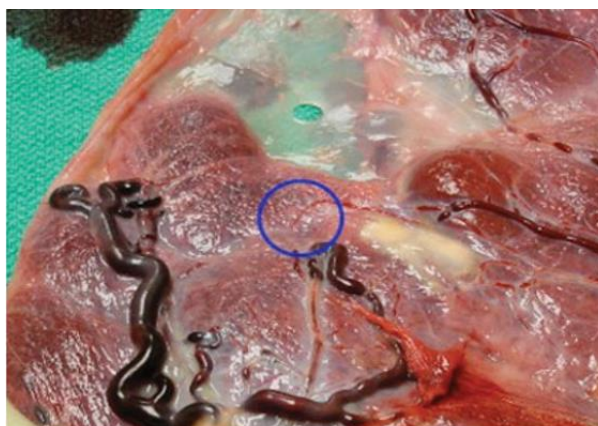


Fig. VII – Fotografia pós-parto da placenta evidenciando a patologia aquando do parto. O círculo azul indica a anastomose arteriovenosa persistente. Herway *et al* 2009

O diagnóstico pré-natal é conseguido através de ecografia com Doppler pela deteção de um aumento da velocidade de pico sistólico na artéria cerebral média (ACM-VPS) no gémeo-dador, sugestivo de anemia fetal, e diminuição do mesmo parâmetro no gémeo-recetor, sugerindo policitemia.[41] Esta deteção pode ser difícil, uma vez que

a posição fetal influencia a possibilidade de medir esta velocidade, levando, muitas vezes, à falha do diagnóstico pré-natal.[26, 41]

Por outro lado, o diagnóstico pós-natal baseia-se na presença de anemia (crônica) no gêmeo-dador e policitemia no recetor[26] (**Fig. VIII**),[41] em associação com uma angio-arquitetura placentária típica após injeção de tinta colorida,[41] permanecendo os valores de Hb e de hematócrito (Htc) controversos. Para alguns autores, o valor de Hb < Percentil 5 no gêmeo-dador com anemia crônica, Htc > 65% no gêmeo-recetor com policitemia, juntamente com os achados anastomóticos na placenta



Fig. VIII – TAPS espontânea em gêmeos à nascença: dador anêmico pálido (esquerda) e recetor policitêmico pletórico (direita). Slaghekke *et al* 2010

pode fazer o diagnóstico de TAPS.[44, 49, 50] Para outros, se a discrepância entre os valores de Hb forem >8g/dL associado a um outro critério: ratio de contagem de reticulócitos > 1,7; ou, placenta com apenas pequenas anastomoses vasculares (<1mm), fazem o diagnóstico e a doença pode ser estratificada em 5 estadios consoante o aumento da disparidade dos valores hemoglobínicos.[41] Outro achado frequente é o tamanho discordante entre fetos, geralmente o gêmeo-dador sendo menor.[51]

O grande risco da TAPS é o abortamento unifetal ou, em casos mais graves, dos dois fetos.[44, 45] Relativamente às restantes complicações, destacam-se as alterações hematológicas a curto-prazo que requerem transfusão sanguínea ao gêmeo-anêmico ou transfusão de troca parcial para o gêmeo-policitêmico. Não foram evidenciadas diferenças nos riscos de lesões cerebrais nestes gêmeos relativamente às monocoriônicas não-complicadas.[44]

Em termos de terapêutica, as abordagens podem ser variadas, desde a conduta expectante, parto eletivo, a transfusão sanguínea intrauterina (TIU), geralmente intraperitoneal com efeitos apenas sintomáticos, ou intervenções mais invasivas: cirurgia fetoscópica a laser ou, mais radical, feticídio seletivo.[41] Considerando o escasso número de casos diagnosticados, apenas estão documentados resultados das terapêuticas em estudos de caso ou pequenos estudos descritivos.[51]

É conhecido que a coagulação fetoscópica a laser é o único tratamento curativo para a TAPS, abordagem idêntica à usada no STFF. Contudo, esta torna-se mais

desafiante nesta patologia, uma vez que está ausente o polihidrâmnios, dificultando a visualização fetoscópica da região equatorial vascular, e ainda pelo fato das anastomoses existentes serem reduzidas em tamanho e número.[41] Nestas condições, a TIU torna-se uma alternativa viável em estádios tardios de TAPS de modo a evitar a repetição deste procedimento, embora não trate a causa e por isso tenha tendência a recorrer.[51] Em casos de TAPS precoce (≥ 17 semanas) rapidamente progressivo com condições tecnicamente desafiantes, especificamente, índice de massa corporal (IMC) elevado e placenta anterior, a TIU foi também conseguida com sucesso até ser possível realizar o procedimento a laser.[52]

É de salientar que mesmo após tratamento com laser, a utilização repetida da mesma técnica possivelmente não será curativa, já que as anastomoses não visualizadas na primeira intervenção provavelmente não o serão na seguinte. Contudo, caso se opte pela técnica fetoscópica, deve ser estudado um novo acesso para visualizar as anastomoses persistentes de uma outra perspectiva.[51]

Apesar de não haver evidência científica de melhoria da sobrevida materno-fetal com as terapêuticas pré-natais na TAPS, estas permanecem uma opção exequível para casos selecionados. Isto deve-se ao fato destas terem tido resultados superiores comparadas com a estratégia expectante nos seguintes parâmetros: taxa de resolução da TAPS; tempo entre o diagnóstico e o parto; idade gestacional no momento do parto; diferença entre valores de Hb dos fetos; recurso a terapêuticas hematológicas pós-natal; e, discrepância no peso fetal à nascença entre fetos.[51] Não obstante, o risco de RPPM permanece um fator importante em qualquer das intervenções invasivas – TIU ou coagulação fetoscópica a laser.[51]

c. Perfusão Arterial Reversa Gemelar ou gemelaridade acárdica (TRAP -Twin Reversed Arterial Perfusion)

A sequência de perfusão arterial reversa gemelar (TRAP) ou gemelaridade acárdica ocorre em 1/35 000 gestações, representando 1% em gémeos monocoriónicos, aumentando a probabilidade para 1/30 em trigémeos monocoriónicos.[53-55] É considerada a condição mais extrema do STFF.[56]

É uma complicação grave das gestações monocoriónicas múltiplas em que o gémeo afetado é inversamente perfundido a partir do gémeo saudável (feto-bombedor) via uma anastomose Arterio-Arterial e uma Venó-Venosa de grande calibre ao nível da placa coriônica, estando as inserções placentárias dos cordões umbilicais muito próximas uma da outra.[53, 57] Consequentemente, o sangue que flui para o feto

afetado tem reduzida quantidade de oxigénio e nutrientes, e dirige-se predominantemente para a porção caudal fetal pela artéria umbilical.[53] Nestas condições, o gêmeo com perfusão sanguínea inversa não desenvolve as estruturas cardíacas[53] ou apenas forma um tubo cardíaco rudimentar (feto-acárdico), associado a outras malformações do desenvolvimento, tal como, acrania,[57] formação de grandes cistos na porção superior do corpo, anomalias extremas dos membros e hidrôpsia fetal severa[57].[53] Todos os gêmeos-acárdicos morrem devido às múltiplas malformações.[56]

Posto isto, o feto-acárdico é hemodinamicamente dependente do feto-bombeador, estando o seu crescimento intrauterino a colocar em risco a sobrevivência do feto saudável, tanto por incrementar o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva com abortamento subsequente,[57] como por desenvolvimento de polihidrâmnios, RPPM, trabalho de parto pré-termo[57] e parto prematuro.[53] Evidenciou-se que o abortamento do feto-bombeador ocorre às 18 semanas de gestação num 1/3 das gestações com TRAP.[58, 59]

Desta forma, o diagnóstico precoce é fundamental para instituição do tratamento, de modo a tentar evitar danos no feto-bombeador. Isto é conseguido através da confirmação de perfusão retrógrada na ecografia com Doppler, geralmente entre as 11 e 13 semanas[60].[53] Foi demonstrado que o adiamento da intervenção desde o diagnóstico até as 16-18 semanas associa-se a supressão espontânea da circulação do gêmeo afetado em 60% dos casos, e em aproximadamente 60% desses ocorre morte ou lesão cerebral no gêmeo-bombeador. Estes achados sugerem que a intervenção terapêutica deve ser instituída na altura do diagnóstico que ocorre no primeiro trimestre.[60]

O tamanho dos fetos-acárdicos parece ter algum valor prognóstico na sobrevivência do feto-bombeador, [53, 61] todavia o fator mais preditivo de necessidade de intervenção breve é o aparecimento de sinais de compromisso cardiovascular no gêmeo aparentemente saudável.[53] Estes preditores de mau prognóstico assentam no surgimento dos seguintes parâmetros: polihidrâmnios, cardomegalia, derrame pericárdico, regurgitação tricúspide, fluxo inverso no ducto venoso, pulsações na veia umbilical e sinais de anemia.[53] Contudo, a intervenção após o surgimento destes sinais parece estar relacionada com compromisso do desenvolvimento neurológico.[5, 53]

Várias técnicas fetoscópicas foram propostas para evitar a morte do feto-bombeador, tal como coagulação a laser do cordão, ligadura do cordão e fotocoagulação das anastomoses e ainda, métodos intrafetais menos invasivos, como

a ablação por radiofrequência e coagulação a laser intrafetal[2].[58] Todas têm por base o feticídio seletivo de modo a preservar o feto saudável de possíveis complicações ou da morte.

Até hoje, ainda não foi universalmente aceita nenhuma técnica terapêutica predileta, sendo as mais realizadas as abordagens menos invasivas, nomeadamente, a coagulação bipolar do cordão umbilical e a coagulação intrafetal a laser ou radiofrequência dos vasos que sustentam o feto acárdico.[60] Ambas as técnicas são efetuadas sobre visualização ecográfica contínua, tal como as fetoscopias, mas não contemplam a observação da intervenção *in utero*. [60]

Apesar de não ser a abordagem mais frequente na TRAP, a coagulação a laser endoscópica é a técnica fetoscópica mais utilizada. O procedimento inicia-se com anestesia local, e sob o auxílio permanente do ecógrafo, introduz-se uma cânula de 2,7mm diâmetro através do abdómen até ao saco amniótico do gêmeo afetado. O fetoscópio rígido de 2mm diâmetro avança através do orifício, e, uma vez dentro do saco é instilada 50-100ml de uma solução salina para melhor visualização. O laser de 400µm diâmetro desliza pela cânula e destaca-se 1cm da ponta fetoscópica para coagular a artéria e veia do cordão. Esta intervenção tem a duração entre 10 a 30 minutos e após algumas horas, as gestantes têm alta.[56, 60] Por vezes, esta técnica fetoscópica é insuficiente para ocluir os vasos do cordão, recorrendo aos fórceps bipolares de 2,3mm ou 3mm diâmetro introduzidos através de um segundo orifício,[62] para “*clampar*” o cordão e finalizar a ablação vascular (**Fig. IX**)[53]. Este tratamento é uma opção efetiva para a sequência TRAP, associada a uma boa sobrevida (80%) e com 67% dos gêmeos-bombeadores sobreviventes a nascer após as 36 semanas de gestação sem complicações.[53]

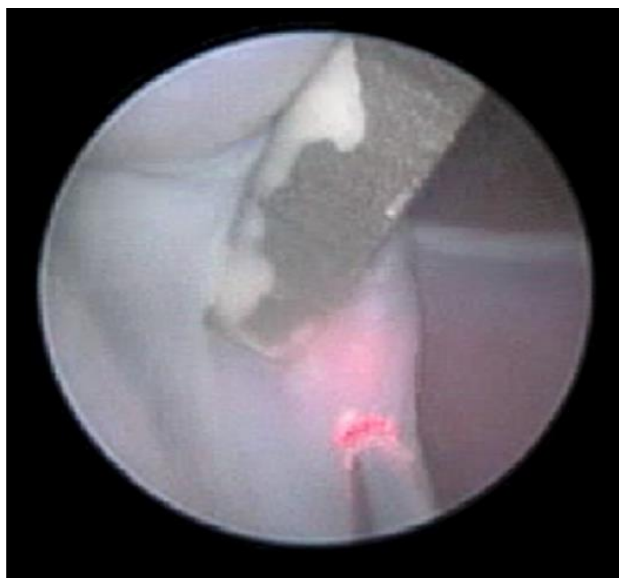


Fig. IX – Forceps bipolar (visualizado à 1h em fetoscopia) e coagulação a laser do cordão umbilical do gêmeo acárdico (fibra de laser às 5h). O cordão localiza-se atrás da membrana de separação numa sequência TRAP monocoriônica diamniótica. Diehl *et al* 2007

ii. Hérnia Diafragmática Congênita (HDC)

A HDC é um defeito precoce do encerramento do diafragma, associado a graus variáveis de hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar persistente, por condicionamento do desenvolvimento deste órgão,[9, 63] com altas taxas de mortalidade pós-natal.[64] Tem uma incidência de 1 em 2000-3000 nados-vivos, estando 40% associados a outras malformações e/ou anomalias cromossômicas com prognóstico severo.[9]

Em termos de avaliação prognóstica pré-natal, os critérios são fundamentalmente, a posição hepática, o ratio lung-to-head esperado sobre o observado (LHR e/o ou, também denominado, relação pulmão-cabeça) obtido ecograficamente, e medição do volume pulmonar total (TLV – total lung volume).[9] Nos casos de LHR<1 com herniação do fígado para o tórax, a mortalidade prevista encontra-se entre 90-100%,[1, 22] estando indicado o tratamento *in utero* de modo a tentar melhorar o outcome pós-natal desta patologia.[22]

O tratamento fetoscópico tem como objetivo primordial tentar reverter a hipoplasia pulmonar e estimular o seu crescimento, conseguido através da oclusão traqueal fetoscópica percutânea (FETO) pela introdução de um balão destacável endotraqueal (**Fig. X**) [65].[1, 9, 65] É uma terapêutica dirigida aos fetos com HDC isolada e com os seguintes critérios de mau prognóstico: LHR e/o $\leq 0,25$ e fígado intratorácico. Relativamente aos casos de HDC de gravidade moderada, não há evidência que a FETO seja uma opção viável, estando ensaios clínicos em curso.[9] O *timing* da técnica encontra-se entre as 24 e 26 semanas, preferencialmente.[2, 66]

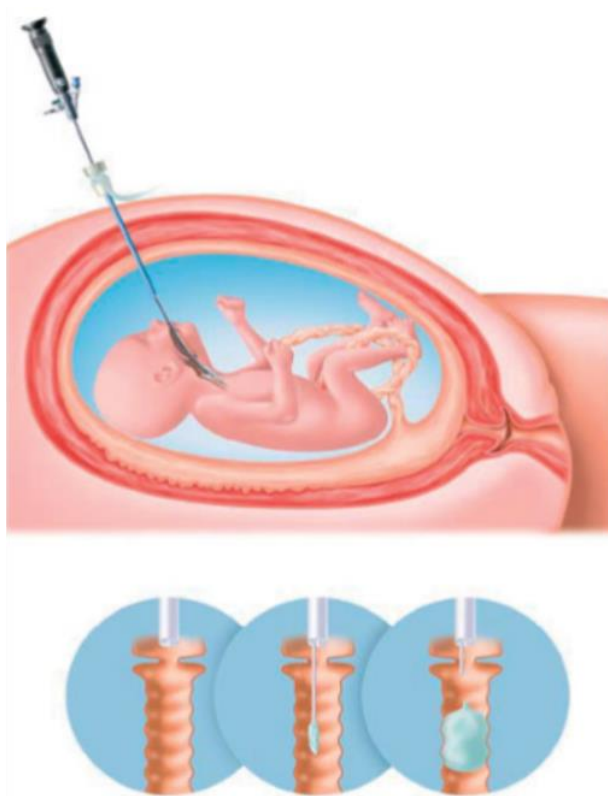


Fig. X – Desenho esquemático da oclusão traqueal endoluminal fetoscópica, utilizando um balão destacável. Deprest *et al* 2004

Para realização desta técnica, o bloqueio combinado (epidural-raquidiano) evidenciou-se como uma opção anestésica segura, aliando-se à sedação e anestesia fetal.[22] A intervenção inicia-se com a determinação ecográfica da posição fetal, para otimizar o local de introdução do trocar (metade superior do útero) e é realizada a anestesia e imobilização fetal através duma injeção intramuscular guiada por ecografia. Seguidamente, e com auxílio permanente de ecografia, é inserido um trocar de 3,0mm com uma cânula na cavidade amniótica em direção à boca fetal, retirando o trocar e introduzindo uma bainha ligeiramente curva carregada com um endoscópio de fibra ótica de 1,3mm e um sistema de oclusão por balão que passa pela boca, laringe, cordas vocais e avançando pela traqueia. Imediatamente acima da carina procede-se ao destacamento do balão e sua insuflação (**Fig. XI**)[65].[66] Geralmente, a intervenção tem a duração aproximada de 20 minutos.[1]

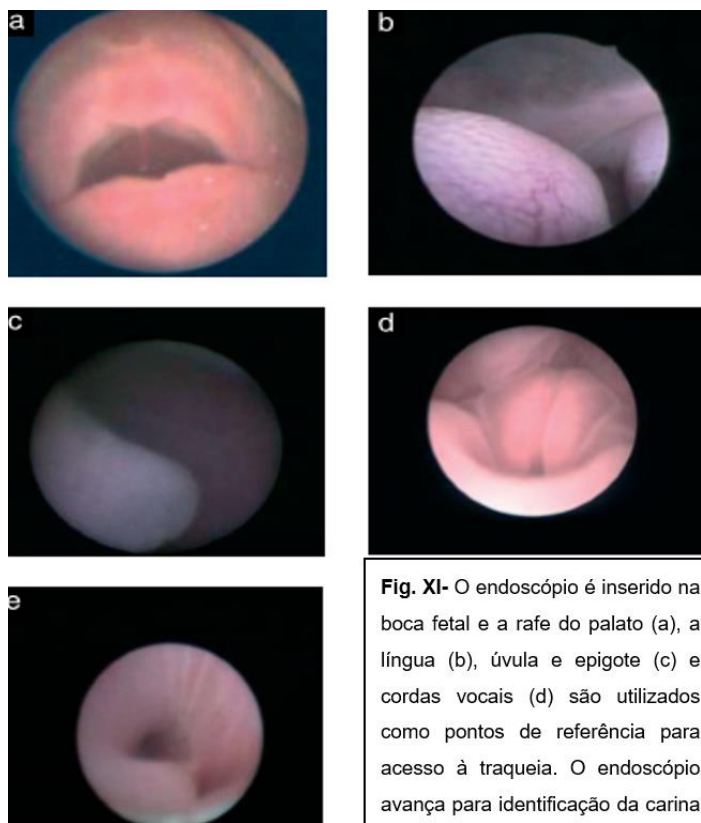


Fig. XI- O endoscópio é inserido na boca fetal e a rafe do palato (a), a língua (b), úvula e epigote (c) e cordas vocais (d) são utilizados como pontos de referência para acesso à traqueia. O endoscópio avança para identificação da carina sendo o balão colocado sobre este. Deprest *et al* 2004

O follow-up é realizado a cada 1 a 2 semanas para confirmação da presença endotraqueal do balão e monitorização do desenvolvimento pulmonar.[64]

As situações mais complicadas de difícil acesso traqueal, refletem-se na duração do procedimento e ainda, no aumento da RPPM em 20% dos casos[9] e parto prematuro antes das 34 semanas, consideradas as complicações mais frequentes da técnica FETO.[1, 66]

A remoção do balão deve ser realizada por volta das 34 semanas por 3 vias possíveis e em tempos distintos: no período pré-natal, através de fetoscopia com traqueoscopia idêntica à de colocação do balão com recurso a fórceps de 1mm; pela inserção de uma agulha de 20-gauge ecoguiada através do abdómen materno e tórax fetal, dirigindo-se à traqueia do feto para punção do balão; e no parto, através tratamento EXIT.[65] Este último caracteriza-se por histerotomia com remoção parcial do feto e

manutenção da circulação sanguínea uteroplacentária ou bypass placentário, de modo a dar tempo para reverter a oclusão traqueal. Inicialmente previa-se que este procedimento fosse o ideal, contudo os fetos apresentavam-se com dificuldades ventilatórias após o EXIT devido ao encerramento total da via aérea por uma membrana hialina proteica promovida pelo balão. Pelo contrário, a técnica fetoscópica é capaz de introduzir e retirar o balão e ainda remover a membrana tampão formada, pelo que tem vindo a assumir um papel preponderante para o tratamento da HDC, obtendo taxas de sobrevivência de 65%, contrastando com os 8% em casos não tratados.[1]

Independentemente do *timing* proposto para a cirurgia fetal endoscópica da HDC, decorrem estudos para determinar a eficácia de intervenções mais precoces, às 22 semanas, para os casos mais graves ($LHR < 0,6$) e oclusões traqueais mais tardias, às 30 semanas, para casos de moderada gravidade ($1 < LHR < 1,3$ e fígado intratorácico). Isto porque atualmente, a FETO apenas está indicada para casos graves de HDC.[1]

Os resultados desta técnica são extremamente encorajadores, apesar de ser fundamental avaliar os seus efeitos na morbilidade digestiva e respiratória destes doentes a longo-prazo, a fim de conseguir determinar os riscos do procedimento e o prognóstico da HDC.[9]

iii. Obstrução trato urinário inferior (LUTO – Low Urinary Tract Obstruction)

A obstrução do trato urinário inferior (LUTO) afeta 2,2/10 000 nados-vivos, descrita como consequência de um leque de processos patológicos, os mais frequentes: as válvulas da uretra posterior (64%) e atresia uretral (39%).[67] As válvulas uretrais posteriores são malformações[9] com uma incidência de 1/1200, condição que afeta exclusivamente o sexo masculino[5], e diagnosticadas a partir das 12 semanas gestação[9] com um espectro variável de gravidade da doença, representando a etiologia identificável mais frequente para insuficiência renal na infância.[68]

A LUTO fetal induz uretrohidronefrose progressiva e displasia renal cística, causando oligohidrâmnios e subsequente hipoplasia pulmonar.[68, 69] Nos casos mais graves e precoces de oligohidrâmnios, a reversibilidade da doença é mais duvidosa[69], podendo ocorrer morte fetal ou neonatal (>50% casos) causando compromisso renal grave às crianças sobreviventes.[1, 68, 70]

A ecografia e ressonância magnética (RMN) são os exames de eleição para o diagnóstico de LUTO, contudo nenhuma consegue determinar a etiologia

subjacente.[68] O diagnóstico é conseguido pela visualização de distensão vesical com hidronefrose bilateral e oligohidrâmnios grave.[70]

Quando a função renal está ainda preservada, a terapêutica de decompressão da bexiga *in utero* com técnicas endoscópicas têm capacidade de preservar a função orgânica dos rins e a vida.[68] Existem várias terapêuticas para correção destas obstruções, salientando três mais relevantes: a vesicostomia e ureterostomia, o shunt vesico-amniótico e a cistotomia fetal.[9, 69, 70]

A vesicostomia e ureterostomia fetais foram as primeiras intervenções que surgiram para decompressão da obstrução vesical, mas como são cirurgias abertas com anestesia geral, laparotomia e histerotomia, estão associada a aumento da morbidade materna.[68, 69] Assim, estas foram abandonadas a favor das técnicas menos invasivas.[69]

O shunt vesico-amniótico é a técnica minimamente invasiva eco-guiada não fetoscópica mais usada para resolução do LUTO e realizada como exemplifica a **Fig. XII** [69].[69-71]

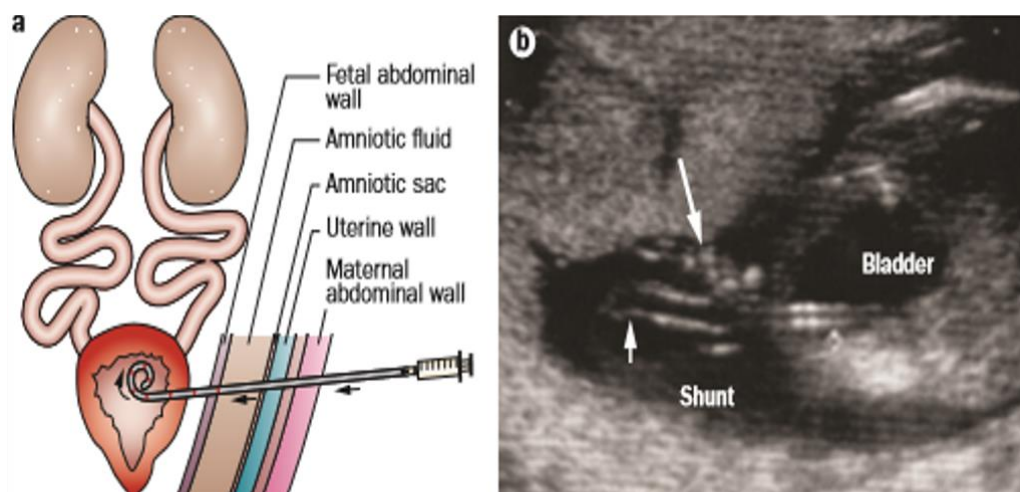


Fig. XII – Colocação pré-natal do shunt vesico-amniótico. a) Figura esquemática do shunt vesico-amniótico percutâneo. b) Ecografia pós-inserção, demonstrando colocação correta do cateter em pigtail com a ponta proximal na bexiga e a distal na cavidade amniótica (setas). Kilby *et al* 2014

O shunt vesico-amniótico parece ter impacto positivo na sobrevida perinatal, todavia com tendência crescente de compromisso renal na infância, presente em muitas das crianças aos 2 anos de idade.[69, 71] A complicação mais frequente após-shunt é a migração/obstrução do shunt em aproximadamente 40% dos casos, processo que requer reintervenção.[70]

O desenvolvimento de instrumentos fetoscópicos cada vez menores permitiu a introdução de uma nova técnica cirúrgica - a cistoscopia fetal percutânea.[69] É a única intervenção fetoscópica realizada para o tratamento da LUTO e permite a visualização do colo vesical, conseguindo-se definir a etiologia da obstrução e ainda tem potencial

para promover um tratamento mais fisiológico que o shunt vesico-amniótico, pela visualização direta do procedimento.[69]

A técnica fetoscópica é iniciada pela anestesia local ou loco-regional materna e analgesia e relaxamento muscular fetal através da veia umbilical, seguida de inserção percutânea do trocar (2,2mm) na região superior da bexiga fetal, sempre sob ecografia. Para melhor visualização do colo vesical, utiliza-se uma bainha curva que envolve o fetoscópio. A mucosa vesical é examinada e o endoscópio (<2mm) avança até ao colo vesical para observação de possíveis alterações. Caso se detete a presença de uma obstrução do tipo membranar com dilatação da região posterior da uretra, isto faz o diagnóstico de válvulas uretrais posteriores (**Fig. XIII**)[69], podendo ser corrigidas por hidroablação ou coagulação a laser.[9, 69]

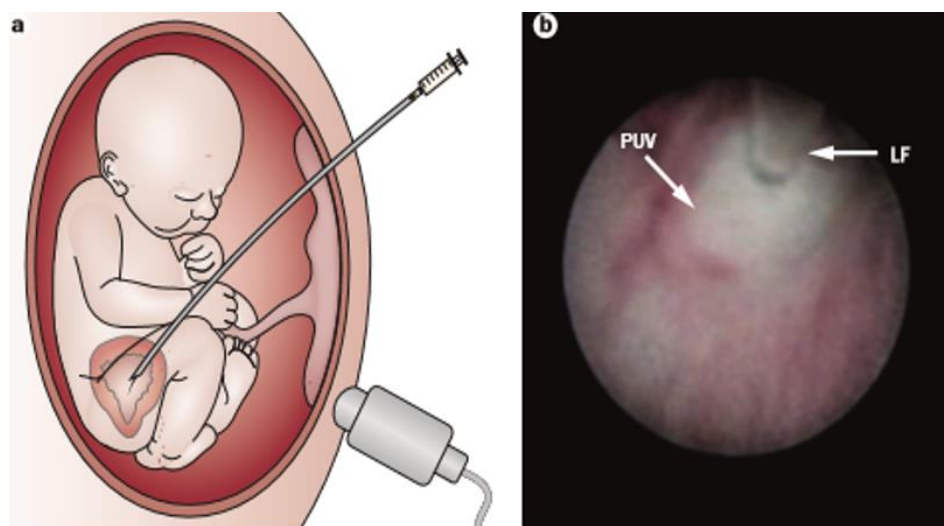


Fig. XIII – Cistoscopia fetal para visualização no colo vesical fetal. a) Um endoscópio de 1-2mm dentro de uma bainha é colocado percutaneamente através do abdômen e útero materno dentro da bexiga fetal permitindo visualização direta do colo vesical fetal. b) Visualização cistoscópica de uma uretra posterior dilatada. Abreviaturas: LF – fibra de laser; PUV – válvula uretral posterior. Kilby *et al* 2014

Apesar desta abordagem conseguir uma sobrevida neonatal significativamente superior à não-intervenção (70-75%)[9], é tecnicamente complexa e carrega um risco considerável de abortamento e rutura de membranas, representando um entrave à sua expansão.[69] Outra complicação que pode ocorrer em 8,8% dos casos são fístulas urológicas e em 5,9% a recorrência de LUTO grave.[70] Por outro lado, comparativamente ao shunt vesico-amniótico, a técnica fetoscópica não evidenciou uma melhoria na sobrevida perinatal, mas mostrou-se capaz de prevenir prejuízo da função renal em casos de válvulas uretrais posteriores, contrariamente ao shunt.[70]

Em resumo, são necessários ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia entre ambos os procedimentos e as suas consequências a longo-prazo.[70]

iv. Mielomeningocelo (MMC)

O mielomeningocelo (MMC) é dos tipos mais comuns de malformações do tubo neural aberto, levando à exteriorização da medula espinal e suas raízes.[9, 72] Trata-se de uma anomalia com alta incidência no mundo, acometendo 1/500-2000 recém-nascidos.[9] Apesar de não-letal, é uma patologia devastadora que resulta num conjunto de anomalias duradouras, como déficit neurológico dos membros inferiores, incontinência fecal e urinária, disfunção sexual e deformidades do esqueleto. Adicionalmente, todas as crianças com MMC têm malformação Arnold Chiari II (herniação do cerebelo e tronco cerebral pelo forâmen magno, obstruindo o aqueduto de Silvius) que em 90% necessitarão de intervenção para descompressão ventricular e resolução da hidrocefalia para preservar a função cerebral.[1]

Segundo estudos em modelos animais, sugere-se que a lesão neurológica na MMC é progressiva, prevendo-se que técnicas cirúrgicas pré-natais serão as mais benéficas.[1]

Atualmente, a cirurgia aberta é a única abordagem pré-natal com resultados comprovados no MMC, é realizada antes das 26 semanas e tem como objetivos principais proteger a medula e evitar fugas de líquido cefalorraquidiano. Nesta técnica aberta, o útero é exposto por laparotomia e é realizada a histerotomia para exposição direta do feto. Seguidamente procede-se à correção do defeito com encerramento em 3 planos de sutura: dura-máter, aponevrose e pele.[72]

Equiparando a cirurgia aberta pré-natal com a intervenção pós-natal, denota-se uma redução expressiva no recurso a derivações ventrículo-peritoneais - para tratamento de hidrocefalia - no grupo da cirurgia pré-natal (40% comparando com 82% nas intervenções pós-natais) e uma melhoria no desenvolvimento motor e intelectual a 30 meses.[9] Contudo, esta técnica cirúrgica não está isenta de complicações, pois determina elevada morbilidade materna, com taxas elevadas de rutura prematura de membranas (46%), necessidade de transfusão sanguínea materna no parto, descolamento prematuro de placenta, edema agudo de pulmão materno após a cirurgia fetal por efeito dos tocolíticos necessários, deiscência ou diminuição da espessura da parede uterina em aproximadamente 25% dos casos.[72] Apesar do nascimento ser programado para as 37 semanas de gestação por cesariana (devido à cicatriz de histerotomia promover fragilidade da parede e ser contra-indicação de trabalho de parto)[7], os partos prematuros às 34 semanas são frequentes após as cirurgias abertas.[9]

É indiscutível que a introdução da cirurgia aberta melhorou o prognóstico da MMC, contudo a morbidade materno-fetal mantém-se significativa, pelo que a fetoscopia poderia destacar-se a fim de reduzir os riscos de prematuridade do feto e a histerotomia dupla materna.[9]

Recentemente foram desenvolvidas técnicas promissoras de terapêutica fetoscópica para correção do MMC, descritos num estudo preliminar com alguns casos de sucesso (**Fig. XIV**)[72]. Estas intervenções têm sido realizadas entre as 25-28

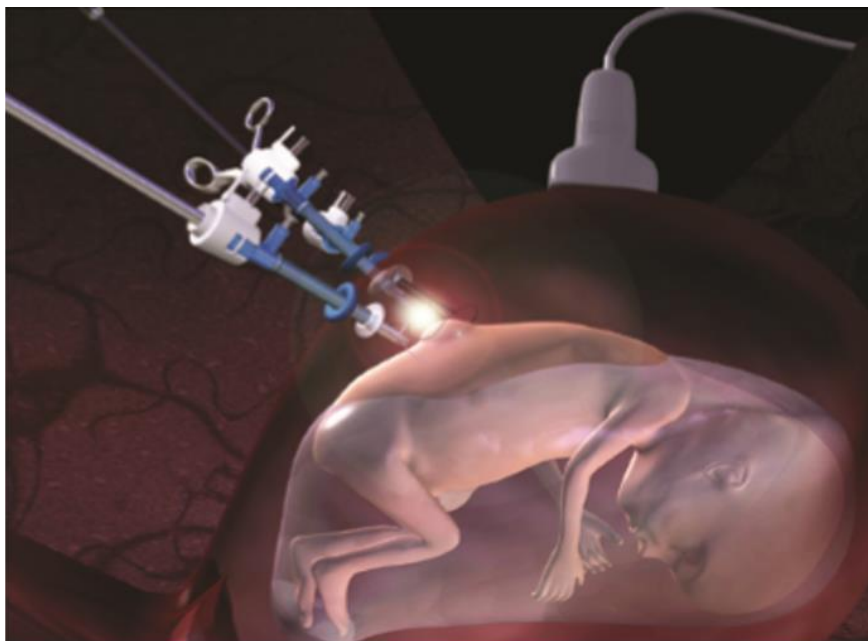
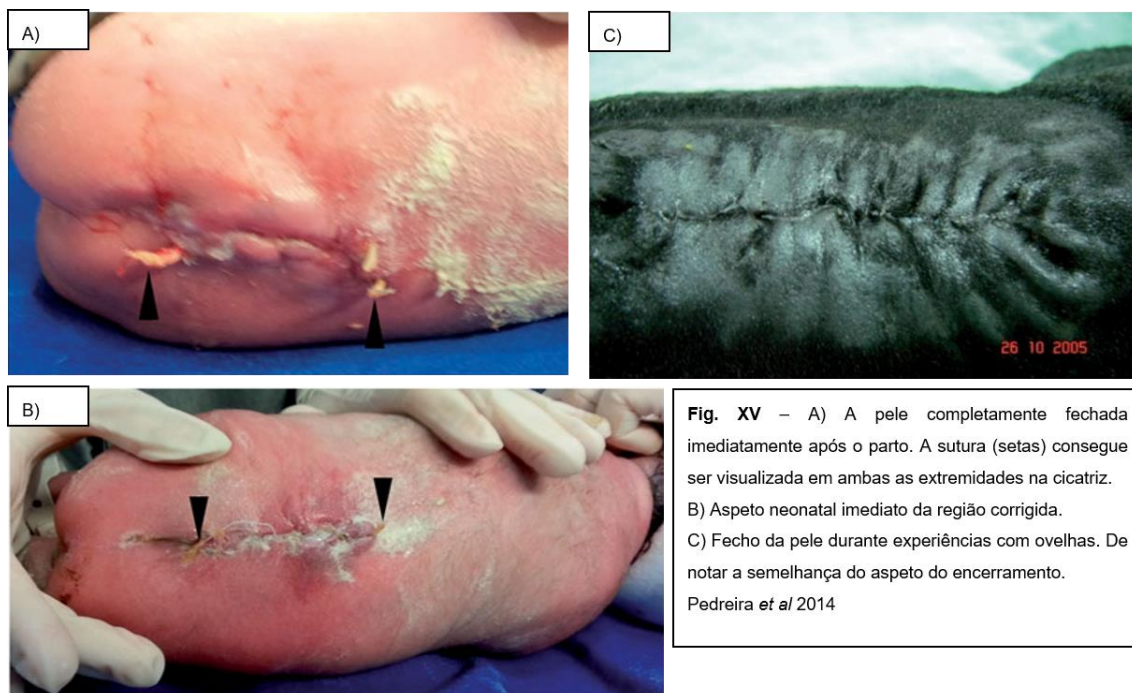


Fig. XIV – Ilustração da técnica endoscópica para correção do mielomeningocele, desenvolvida por Pedreira *et al.* Bevilacqua *et al* 2015

semanas de gestação.[73] Sob anestesia geral, foram introduzidos 3 introdutores vasculares usados como trocates com a técnica de Seldinger, colocados percutaneamente com auxílio ecográfico. Procedeu-se à remoção parcial de líquido amniótico, insuflação de CO₂ dentro da cavidade uterina e foi introduzido um endoscópio de 30º e 2,7mm para observação intrauterina. Através da utilização de instrumentos laparoscópicos de 3,0mm alcançou-se o posicionamento fetal ideal para a incisão circunferencial da transição entre a pele e aracnoide, para libertação da medula. Desta feita, um *patch* de celulose foi posicionado sobre a lesão sem recorrer a suturação para fixação aos tecidos adjacentes. O *patch* foi coberto por pele com sutura contínua simples (**Fig. XV**)[74]. No final da correção do defeito neural, aspirou-se o CO₂ e o volume amniótico foi substituído por uma solução salina aquecida. Procedeu-se ao fecho das membranas com os dispositivos utilizados no encerramento da comunicação interauricular.[74]



Com esta técnica fetoscópica, evidenciou-se diminuição da herniação cerebelar, com pouco recurso ao dreno ventrículo-peritoneal. Foi ainda demonstrada a formação de uma camada fibroblástica sobre a medula que estava em continuidade anatómica com a dura-máter original (neo dura-máter) promovida pelo *patch*. Prevê-se que esta camada poderá ter um efeito adicional medular protetor, prevenindo a aderência à cicatriz e provavelmente, proporcionando um fecho dural secundário e natural resistente à água. Nestes casos não foram necessárias reintervenções pós-natais.[74]

Relativamente às complicações da intervenção, a RPPM ocorreu em todos os casos, representando um condicionamento transversal às técnicas fetoscópicas. Contudo, as gravidezes prosseguiram durante, pelo menos, mais 6 semanas pós-cirurgia. Para minorar o risco das complicações, o futuro assenta na testagem de novos métodos de encerramento da membrana. Salienta-se uma menor quantidade de complicações pós-cirúrgicas que surgiram com esta técnica comparada com a laparotomia.[74]

Esta experiência preliminar sugere que esta nova abordagem fetoscópica para correção do MMC é reproduzível e segura,[74] com um futuro promissor que, apoiado num maior desenvolvimento técnico, pode resultar num neurodesenvolvimento fetal favorável com morbilidade materna mínima.[7, 73]

v. Síndrome da banda amniótica (SBA)

O SBA é uma causa de malformações fetais não-recorrente associada a morbimortalidade fetal e neonatal subvalorizada. Tem uma prevalência de 0,89 casos

em 10 000 nascimentos.[75] As bandas amnióticas a provocar constrição de um membro ou do cordão pode resultar numa perda da função da extremidade em causa ou perda fetal, respetivamente. A condição pode conduzir a um grande espectro de anomalias, desde formas leves (pseudo-sindactilia), a defeitos major (amputação de um membro ou defeitos craniofaciais e viscerais).[1, 75]

Este síndrome pode ocorrer espontaneamente e associada a outras malformações ou cromossomopatias, ou iatrogenicamente por complicação de procedimentos intrauterinos invasivos como amniocentese, fetoscopia ou cirurgia fetal aberta.[76] A fisiopatologia mais aceite descreve uma ocorrência inicial de rutura da bolsa amniótica que promove uma sequência de eventos secundariamente que resultam no SBA – o líquido amniótico e o feto deixam a cavidade amniótica e alojam-se dentro do córion, ocorre oligoâmnios transitório e, do lado coriônico no âmnio, formam-se múltiplas faixas mesodérmicas que envolvem as estruturas fetais. A rutura amniótica precoce na gravidez pode conduzir a múltiplas malformações, enquanto que a rutura mais tardia provoca anomalias nos membros.[76, 77]

A observação ecográfica de bandas teciduais emaranhadas no feto associado a deformidades características e restrição dos movimentos fetais perfaz o diagnóstico de SBA.[75] Contudo, é necessário prever que algumas bandas não são visualizadas ecograficamente, podendo mascarar o diagnóstico.[78]

Em fetos com constrição isolada, o tratamento fetoscópico oportuno para remoção das constrições membranosas pode ser benéfico para prevenção de amputação ou perda de função do membro.[79]

Atualmente, soma-se um número reduzido de procedimentos fetoscópicos realizados no SBA. Foram efetuadas em grávidas entre as 20-23 semanas, evidenciando-se a patologia ecograficamente e por RMN.[78, 79] Recorreu-se à anestesia geral, e sob constante guia ecográfico, introduziu-se um trocar de 4mm através do útero anterior, e seguidamente, o fetoscópio pela passagem criada para confirmação das anomalias detetadas por ecografia prévia. Procedeu-se à amnioinfusão de solução salina para melhor visualização, e após observação direta das membranas constrictivas, estas foram eliminadas por laser.[78, 79]

Estudos demonstram a importância do diagnóstico e consequente terapêutica precoce, porque por vezes, apesar da remoção da constrição, permanecem algumas marcas (**Fig. XVI**)[76].

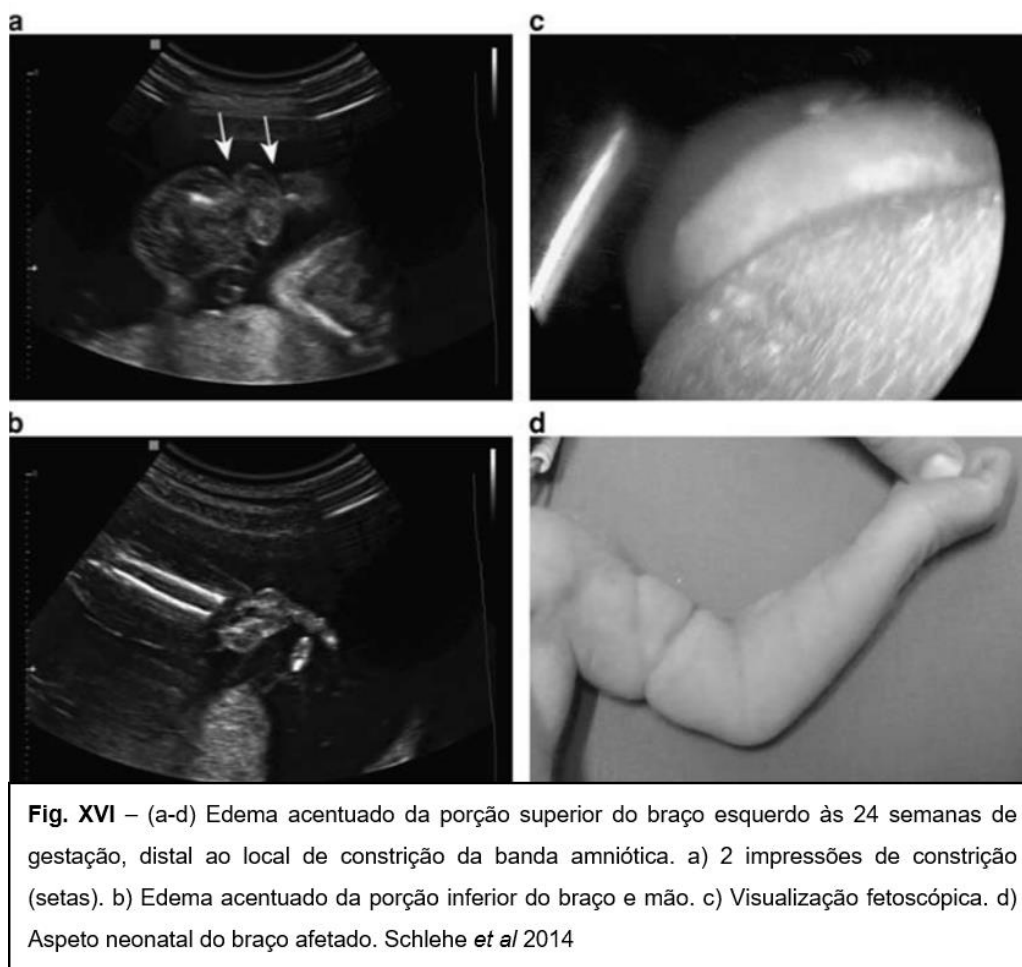


Fig. XVI – (a-d) Edema acentuado da porção superior do braço esquerdo às 24 semanas de gestação, distal ao local de constrição da banda amniótica. a) 2 impressões de constrição (setas). b) Edema acentuado da porção inferior do braço e mão. c) Visualização fetoscópica. d) Aspetto neonatal do braço afetado. Schlehe *et al* 2014

Por outro lado, ocorreu uma complicação em todos os casos: RPPM, provavelmente relacionada com a rutura do amnios e não pela fetoscopia, uma vez que isto ocorreu no pós-operatório tardio (10-11 semanas depois), ao contrário das 2 semanas quando é iatrogénico.[78]

Salienta-se o potencial destas intervenções *in útero*, aquando do diagnóstico ecográfico de constrição de um membro, tanto para prevenir danos irreversíveis, como para certificar o não envolvimento do cordão umbilical, porque quando este é atingido, é inevitável.[78]

vi. Teratoma Sacrococcígeo

Os teratomas sacrococcígeos fetais são raros, ocorrendo em 1-2 por 20 000 gestações. As taxas de mortalidade nos casos diagnosticados no período pré-natal varia de 25-37%. A morte geralmente decorre devido a teratomas sólidos, com crescimento

rápido e altamente vasculares que conduzem a insuficiência cardíaca de alto débito, já que os vasos atuam como uma grande malformação arteriovenosa. Esta limitação cardíaca provoca polihidrâmnios, hidrôpsia fetal, abortamento e parto pré-termo. Nos casos de hidrôpsia fetal, praticamente nenhum sobrevive e pode colocar a vida materna em risco se desenvolver síndrome do espelho.[80]

A intervenção pós-parto é uma opção terapêutica, mas metade dos casos morre pós-cirurgia. Por este fato, foi proposta a cirurgia fetal aberta para melhorar a sobrevida materno-fetal com sucesso, contudo associado a elevados riscos *major* materno-fetais, nomeadamente, RPPM, parto pré-termo, cicatriz uterina e hemorragia. Para evitar tais riscos, foram testadas várias técnicas minimamente invasivas com objetivo de interromper o fluxo sanguíneo para os teratomas sólidos (semelhante à terapêutica do STFF).[80]

Comparando a cirurgia fetal aberta e terapêutica fetoscópica, ambas apresentaram as mesmas complicações: RPPM e extrema prematuridade. As idades gestacionais no parto foram sobreponíveis, sugerindo que estas podem estar relacionadas com a fisiopatologia e não com a técnica cirúrgica utilizada. Relativamente às causas de morte realçaram motivos distintos, destacando-se negativamente a fetoscopia por apresentar maior taxa de abortamentos, provavelmente por hemorragia tumoral.[80, 81]

Considerando que o teratoma sacrococcígeo é raro e as intervenções atuais são experimentais, a terapêutica cirúrgica deve ser apenas executada por profissionais experientes em centros especializados.[80]

vii. Outras patologias

Existem outras patologias com possível indicação fetoscópica, especificamente, síndrome de obstrução alta das vias aéreas (CHAOS – Congenital High Airway Obstruction Syndrome), corioangioma, e malformações cardíacas.

O síndrome de obstrução alta das vias aéreas (CHAOS – Congenital High Airway Obstruction Syndrome) é extremamente raro e é causado por atresia traqueal ou laríngea, obstrução essa que condiciona o aprisionamento de líquido na árvore traqueobrônquica e hiperplasia pulmonar secundariamente. A morte perinatal é praticamente certa na CHAOS. Nos casos de CHAOS devido a membrana subglótica isolada, a fetoscopia pode ser curativa, promovendo um desenvolvimento pulmonar normal.[82]

O corioangioma representa o tumor placentário mais frequente[83] e resulta de shunt arteriovenoso que leva a insuficiência cardíaca de alto débito, hidrôpsia e polihidrâmnios,[5] tal como no teratoma sacrococcígeo. Assim, o tratamento assenta igualmente na coagulação fetoscópica a laser, mas deve ser usado com precaução pelas suas potenciais complicações graves (hemorragia, choque hemorrágico e morte fetal).[83]

A gravidade das malformações cardíacas é progressiva ao longo da gravidez podendo conduzir a morbimortalidade significativa nos períodos pré e pós-natal. No que respeita à abordagem fetoscópica, estão sobre investigação algumas técnicas promissoras como a valvuloplastia e a septostomia auricular.[84]

Conclusões

Presentemente, a fetoscopia é eficaz para tratamento das complicações das gestações gemelares monocoriónicas, síndrome de bandas amnióticas, LUTO devido a válvulas uretrais posteriores e na HDC grave. Um crescente espectro de malformações congénitas irá, certamente, integrar a lista de patologias indicadas para fetoscopia. Contudo, a RPPM mantém-se a maior barreira, juntamente com o descolamento da placenta, que presumivelmente irão melhorar com novos instrumentos fetoscópicos e métodos de vedação/impermeabilização membranares inovadores.

Quando ultrapassadas estas limitações, a fetoscopia será verosímil em inúmeras patologias não-letais que estão a ser estudadas em modelos animais.

Referências Bibliográficas

1. Peiro, J.L., et al., *Therapeutic indications of fetoscopy: a 5-year institutional experience*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2009. **19**(2): p. 229-36.
2. Deprest, J., et al., *Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(6): p. 398-412.
3. Deka, D., et al., *The art of fetoscopy: a step toward minimally invasive fetal therapy*. J Obstet Gynaecol India, 2012. **62**(6): p. 655-9.
4. Farrell, J. and L.J. Howell, *An overview of surgical techniques, research trials, and future directions of fetal therapy*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2012. **41**(3): p. 419-25.
5. Singh, C. and A. Kaul, *Current status of fetal surgery*. Current Medicine Research and Practice, 2015. **5**(1): p. 14-21.
6. Cass, D.L., *Impact of prenatal diagnosis and therapy on neonatal surgery*. Semin Fetal Neonatal Med, 2011. **16**(3): p. 130-8.
7. Pedreira, D.A.L., *Advances in fetal surgery*. Einstein (São Paulo), 2016. **14**: p. 110-112.
8. Luks, F.I., *New and/or improved aspects of fetal surgery*. Prenat Diagn, 2011. **31**(3): p. 252-8.
9. Garabedian, C., et al., *[Fetal therapy and fetoscopy: A reality in clinical practice in 2015]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015. **44**(7): p. 597-604.
10. Wojcicki, P. and P.H. Drozdowski, *In utero surgery--current state of the art--part II*. Med Sci Monit, 2011. **17**(12): p. Ra262-70.
11. Deprest, J.A., et al., *The making of fetal surgery*. Prenat Diagn, 2010. **30**(7): p. 653-67.
12. Deprest, J.A., et al., *Fetal surgery is a clinical reality*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(1): p. 58-67.
13. Liley, A.W., *INTRAUTERINE TRANSFUSION OF FOETUS IN HAEMOLYTIC DISEASE*. Br Med J, 1963. **2**(5365): p. 1107-9.
14. Longaker, M.T., et al., *Maternal outcome after open fetal surgery. A review of the first 17 human cases*. Jama, 1991. **265**(6): p. 737-41.
15. Golombeck, K., et al., *Maternal morbidity after maternal-fetal surgery*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(3): p. 834-9.
16. Klaritsch, P., et al., *Instrumental requirements for minimal invasive fetal surgery*. Bjog, 2009. **116**(2): p. 188-97.
17. Senat, M.V., et al., *Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(2): p. 136-44.
18. Bouchard, S., et al., *The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases*. J Pediatr Surg, 2002. **37**(3): p. 418-26.
19. Liechty, K.W., *Ex-utero intrapartum therapy*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(1): p. 34-9.
20. Sydorak, R.M., A. Nijagal, and C.T. Albanese, *Endoscopic techniques in fetal surgery*. Yonsei Med J, 2001. **42**(6): p. 695-710.
21. De Buck, F., J. Deprest, and M. Van de Velde, *Anesthesia for fetal surgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 2008. **21**(3): p. 293-7.
22. de Assuncao Braga, A.F., et al., *[Fetoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia: retrospective study]*. Rev Bras Anesthesiol, 2016.
23. Van de Velde, M., et al., *Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, double-blind comparison with diazepam*. Anesth Analg, 2005. **101**(1): p. 251-8, table of contents.

24. Quintero, R.A., et al., *In utero cardiac fetal surgery: laser atrial septotomy in the treatment of hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(4): p. 1424-8.
25. Myers, L.B., et al., *Fetal endoscopic surgery: indications and anaesthetic management*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2004. **18**(2): p. 231-58.
26. Lewi, L., et al., *Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification*. Fetal Diagn Ther, 2010. **27**(3): p. 121-33.
27. Hack, K.E., et al., *Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study*. Bjog, 2008. **115**(1): p. 58-67.
28. Akkermans, J., et al., *Twenty-Five Years of Fetoscopic Laser Coagulation in Twin-Twin Transfusion Syndrome: A Systematic Review*. Fetal Diagn Ther, 2015. **38**(4): p. 241-53.
29. Rossi, A.C. and V. D'Addario, *Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 147-52.
30. Simpson, L.L., *Twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(1): p. 3-18.
31. Ortibus, E., et al., *The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(5): p. 494.e1-8.
32. Kontopoulos, E., R.H. Chmait, and R.A. Quintero, *Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(3): p. 175-83.
33. Quintero, R.A., et al., *Staging of twin-twin transfusion syndrome*. J Perinatol, 1999. **19**(8 Pt 1): p. 550-5.
34. Chalouhi, G.E., et al., *Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(6): p. 349-56.
35. Creasy, R.K.R., R et al, *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 7th ed. 2016: Elsevier Editora Lda.
36. Lecointre, L., et al., *Fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome before 17 weeks' gestation: laser data, complications and neonatal outcome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(3): p. 299-303.
37. Quintero, R.A., et al., *Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(3): p. 230-6.
38. Lopriore, E., et al., *Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(1): p. 66.e1-4.
39. Roberts, D., et al., *Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **1**: p. Cd002073.
40. Yamamoto, M., et al., *Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 2): p. 1110-6.
41. Slaghekke, F., et al., *Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome*. Fetal Diagn Ther, 2010. **27**(4): p. 181-90.
42. Herway, C., et al., *Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(5): p. 592-4.

43. Lewi, L., et al., *The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(5): p. 514.e1-8.
44. Lopriore, E., et al., *Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(1): p. 54.e1-5.
45. Robyr, R., et al., *Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(3): p. 796-803.
46. Habli, M., et al., *Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(4): p. 417.e1-7.
47. Lopriore, E., et al., *Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence*. Placenta, 2007. **28**(1): p. 47-51.
48. Lopriore, E., et al., *Assessment of fetto-fetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome*. Placenta, 2007. **28**(2-3): p. 209-11.
49. Nicolaides, K.H., B. Thilaganathan, and R.S. Mibashan, *Cordocentesis in the investigation of fetal erythropoiesis*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(5): p. 1197-200.
50. Weiner, C.P., et al., *Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(3): p. 546-53.
51. Sananes, N., et al., *Evaluation of the Utility of in utero Treatment of Twin Anemia-Polycythemia Sequence*. Fetal Diagn Ther, 2015. **38**(3): p. 170-8.
52. Guenot, C., et al., *Fetal Intra-Peritoneal Transfusion for the Management of Very Early Spontaneous Twin Anemia-Polycythemia Sequence in an Obese Patient With a Whole Anterior Placenta*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(2): p. 154-7.
53. Diehl, W. and K. Hecher, *Selective cord coagulation in acardiac twins*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(6): p. 458-63.
54. Napolitani, F.D. and I. Schreiber, *The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of 2 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1960. **80**: p. 582-9.
55. James, W.H., *A note on the epidemiology of acardiac monsters*. Teratology, 1977. **16**(2): p. 211-6.
56. Ville, Y., et al., *Endoscopic laser coagulation of umbilical cord vessels in twin reversed arterial perfusion sequence*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1994. **4**(5): p. 396-8.
57. Hecher, K., et al., *Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **28**(5): p. 688-91.
58. Pagani, G., et al., *Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(1): p. 6-14.
59. Lewi, L., et al., *The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(3): p. 213.e1-4.
60. Chaveeva, P., et al., *Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis*. Fetal Diagn Ther, 2014. **35**(4): p. 267-79.
61. Moore, T.R., S. Gale, and K. Benirschke, *Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **163**(3): p. 907-12.
62. Yesildaglar, N., et al., *Bipolar coagulation with small diameter forceps in animal models for in-utero cord obliteration*. Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 865-8.

63. Keijzer, R. and P. Puri, *Congenital diaphragmatic hernia*. Semin Pediatr Surg, 2010. **19**(3): p. 180-5.
64. Jani, J.C., et al., *Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(3): p. 304-10.
65. Deprest, J., E. Gratacos, and K.H. Nicolaides, *Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(2): p. 121-6.
66. Jani, J.C. and K.H. Nicolaides, *Fetal surgery for severe congenital diaphragmatic hernia?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(1): p. 7-9.
67. Lissauer, D., R.K. Morris, and M.D. Kilby, *Fetal lower urinary tract obstruction*. Semin Fetal Neonatal Med, 2007. **12**(6): p. 464-70.
68. Smith-Harrison, L.I., et al., *Current applications of in utero intervention for lower urinary tract obstruction*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(6): p. 341-7.
69. Kilby, M.D. and R.K. Morris, *Fetal therapy for the treatment of congenital bladder neck obstruction*. Nat Rev Urol, 2014. **11**(7): p. 412-9.
70. Ruano, R., et al., *Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(4): p. 452-8.
71. Morris, R.K., et al., *Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial*. Lancet, 2013. **382**(9903): p. 1496-506.
72. Bevilacqua, N.S. and D.A. Pedreira, *Fetoscopy for meningomyelocele repair: past, present and future*. Einstein (Sao Paulo), 2015. **13**(2): p. 283-9.
73. Pedreira, D.A., et al., *Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(1): p. 111.e1-111.e11.
74. Pedreira, D.A., et al., *Fetoscopic single-layer repair of open spina bifida using a cellulose patch: preliminary clinical experience*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(16): p. 1613-9.
75. Padmanabhan, L.D., et al., *Prenatal diagnosis of amniotic band syndrome*. Indian J Radiol Imaging, 2016. **26**(1): p. 63-6.
76. Schlehe, B., et al., *Complete chorioamniotic membrane separation with constrictive amniotic band sequence and partial extra-amniotic pregnancy: serial ultrasound documentation and successful fetoscopic intervention*. J Perinatol, 2014. **34**(12): p. 941-4.
77. Torpin, R., *AMNIOCHORIONIC MESOBLASTIC FIBROUS STRINGS AND AMNIONIC BANDS: ASSOCIATED CONSTRICTING FETAL MALFORMATIONS OR FETAL DEATH*. Am J Obstet Gynecol, 1965. **91**: p. 65-75.
78. Keswani, S.G., et al., *In utero limb salvage: fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation*. J Pediatr Surg, 2003. **38**(6): p. 848-51.
79. Quintero, R.A., et al., *In utero lysis of amniotic bands*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(5): p. 316-20.
80. Van Mieghem, T., et al., *Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(6): p. 611-9.
81. Paek, B.W., et al., *Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(3): p. 503-7.
82. Martinez, J.M., et al., *Evaluation of fetal vocal cords to select candidates for successful fetoscopic treatment of congenital high airway obstruction syndrome: preliminary case series*. Fetal Diagn Ther, 2013. **34**(2): p. 77-84.

83. Sepulveda, W., et al., *Endoscopic laser coagulation of feeding vessels in large placental chorioangiomas: report of three cases and review of invasive treatment options*. Prenat Diagn, 2009. **29**(3): p. 201-6.
84. Viesca, R. and J.C. Huhta, *Update in fetal cardiac intervention*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2006. **8**(5): p. 379-86.